Revijalni članak

PROTOKOL MEHANIČKE VENTILACIJE I PREVENCIJE KOMPLIKACIJA ZA KRITIČNO OBOLELE BOLESNIKE COVID-19: Prva verzija protokola za Srbiju

Vojislava Nešković^{1,2}, Živadin Dobrosavljević¹, Goran Rondović^{1,2}, Ana Popadić¹, Aleksandar Vranjanac¹, Miloš Stojaković⁷, Ivana Tanović¹, Nikolina Milošević², Rade Vuković¹, Mihajilo Stojić¹, Nebojša Lađević^{3,4}, Gordana Jovanović^{5,6}, Ivo Udovičić^{1,2}, Snježana Zeba^{1,2}, Nebojša Damjanović¹, Dušica Stamenković^{1,2}

¹Klinika za anesteziologiju i intenzivno lečenje, Vojnomedicinska Akademija, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet VMA, Univerzitet Odbrane, Beograd

³Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁵Klinika za anesteziologiju i intenzivnu negu, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad, Srbija

⁶Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

⁷Institut za onkologiju i radiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Rad je primljen 01.12.2019, revizija je primljena 04.12.2019, rad je prihvaćen 05.12.2019.

Sažetak

U decembru 2019. godine u Vuhau, provinciji Hubei u Kini, kao uzročnik virusne pneumonije identifikovan je novi korona virus (SARS-CoV-2). Svetska zdravstvena organizacija je 2.3.2020. godine proglasila pandemiju bolesti COVID-19 (Coronavirus disease 2019), izazvane novim uzročnikom. COVID-19 je infekcija respiratornog trakta, gde najveći broj bolesnika ima blage kliničke simptome. Oko 14% bolesnika zahteva hospitalizaciju i terapiju kiseonikom, dok 5% bolesnika zahteva prijem u jedinicu intenzivnog lečenja. Najteža klinička slika obuhvata pojavu ARDS-a, sepsa i septičnog šoka, akutne bubrežne insuficijencije, multiorganske disfunkcije i oštećenja miokarda. Brzina širenja infekcije, do sada, ukazuje na to da će broj obolelih koji zahtevaju bolničko i intenzivno lečenje značajno opteretiti zdravstvene sisteme u svim zemljama.

Prva iskustva u lečenju virusne pneumonije i bolesnika sa težom kliničkom slikom, koje zahteva primenu mehaničke ventilacije, pretočena su u nekoliko protokola lečenja različitih udruženja iz oblasti intenzivne terapije i lečenja kritično obolelih. Ovo je prva verzija preporuka u našoj

Review article

PROTOCOL OF MECHANICAL VENTILATION AND PREVENTION OF COMPLICATIONS IN CRITICAL CARE OF PATIENTS WITH COVID-19: First version for Serbia

Vojislava Nešković^{1,2}, Živadin Dobrosavljević¹, Goran Rondović^{1,2}, Ana Popadić¹, Aleksandar Vranjanac¹, Miloš Stojaković⁷, Ivana Tanović¹, Nikolina Milošević², Rade Vuković¹, Mihajilo Stojić¹, Nebojša Lađević^{3,4}, Gordana Jovanović^{5,6}, Ivo Udovičić^{1,2}, Snježana Zeba^{1,2}, Nebojša Damjanović¹, Dušica Stamenković^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Intensive care, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

²Medical Faculty, University of defense, Belgrade, Serbia

³Center for Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁵Department of Anesthesiology and Intensive care, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

⁶Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

⁷Institute of Oncology and Radiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Submitted December 1st, 2019, Revision received December 4th, 2019, Accepted December 5th, 2019.

Abstract

In December 2019, a new Corona virus (SARS-CoV-2) was identified as responsible for outbreak of viral pneumonia in Wuhan, Hubei Province, China. The World Health Organization has announced a pandemic of COVID-19 (Coronavirus disease 2019) on March 2nd 2020. COVID-19 is a respiratory infection where majority of patients have mild clinical symptoms. About 14% of patients require hospitalization and oxygen therapy and 5% of patients require admission to the intensive care unit. The most severe clinical cases include ARDS, sepsis and septic shock, acute renal failure, multiorgan dysfunction, and myocardial damage. Spread of the infection so far indicates that the number of patients requiring hospital admission and intensive care treatment will significantly burden the health care system in all countries.

Several intensive and critical care protocols, based on the first experiences in treatment of viral pneumonia and severe COVID-19 illness, have already been published. Here we present the first version of a suggested protocol in our country, with an attached flowchart for the initial man-

Autor za korespondenciju: Vojislava Nešković, Klinika za anesteziologiju i intenzivno lečenje, Vojnomedicinska Akademija, Crnotravska 17, 11000 Beograd, Telefon: + 381 641775320, E-mail: vojkan43@gamil.com

Corresponding author: Vojislava Nešković, Department of Anesthesiology and Intensive care, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Telephone: + 381 641775320, E-mail: vojkan43@gamil.com

zemlji, sa priloženim protokolom za inicijalno zbrinjavanje bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, a koja se zasniva na dosadašnjim iskustvima u lečenju pacijenata COVID-19 u svetu. Nije napisana sa ciljem da zameni kliničko iskustvo i procenu ordinirajućih lekara, već da ojača njihove odluke i da primenom postojećih saznanja prilagodi lečenje uslovi- ma u našoj zemlji.

Ključne reči: COVID-19; SARS-CoV-2; mehanička venti- lacija; pneumonija; virusna; respiratory distress syndrome - adult

agement of the COVID-19 patients in need for mechan- ical ventilation. The protocol is based on the worldwide existing experience in treatment of COVID-19 patients. The intention is not to replace the clinical experience and critical judgment of the attending doctors, but to strength- en their decisions and tailor treatment according to the recourses existing in our country.

Keywords: COVID -19; SARS-CoV-2; Mechanical venti- lation; Pneumonia; viral; Respiratory Distress Syndrome - Adult

1. Uvod

U decembru 2019. godine u Vuhanu, provinci- ji Hubei u Kini, kao uzročnik virusne pneu- monije identifikovan je novi korona virus (SARS- CoV-2)^{1,2}. Vrlo brzo dolazi do epidemije bolesti izazvane ovim uzročnikom, koja je označena kao COVID-19 (Coronavirus disease 2019)^{1,2}. Virus potiče iz za sada nepoznatog životinjskog izvora (zoonoza), međutim, dalje prenošenje bolesti je ostvareno kontaktom između ljudi (*person to per- son*)³, gde asimptomatski nosioci imaju značajnu ulogu u širenju infekcije¹. **Svetska zdravstvena organizacija je proglasila pandemiju COVID-19, 2.3.2020. godine.**

COVID-19 je infekcija respiratornog trakta^{2,4}. Najveći broj bolesnika ima blage kliničke simpto- me⁴. Oko 14% bolesnika zahteva hospitalizaciju i suplementarnu terapiju kiseonikom, **dok će 5% bolesnika zahtevati prijem u jedinicu intenzivnog lečenja**⁴. Najteža klinička slika obuhvata pojavu ARDS-a, sepse i septičnog šoka, akutne bubrežne insuficijencije, multiorganske disfunkcije i ošteće- nja miokarda⁴. Brzina širenja infekcije, koja je do sada zabeležena, ukazuje da **će broj obolelih koji zahtevaju bolničko i intenzivno lečenje značajno opteretiti zdravstvene sisteme u svim zemljama**⁵, posebno jedinice za intenzivno lečenje.

Lečenje virusne pneumonije i bolesnika sa te- žom kliničkom slikom, koje zahteva primenu me- haničke ventilacije, ima svoje specifičnosti u odno- su na terapiju najtežih bolesnika koji razvijaju re- spiratornu insuficijenciju druge etiologije. Prva is- kustva su pretočena u nekoliko predloženih proto- kola lečenja od strane različitih udruženja i autori- teta iz oblasti intenzivne terapije i lečenja kritično obolelih^{2,4}.

Ovo je prva verzija preporuka u našoj zemlji, koja se zasniva na dosadašnjim iskustvima u leče-

nju pacijenata COVID-19 u svetu i vodičima do- bre kliničke prakse za kritično obolele. Nije napi- sana sa ciljem da zameni kliničko iskustvo i proce- nu ordinirajućih lekara, već da ojača njihove odlu- ke primenom najnovijih saznanja.

2. COVID-19: Opisana klinička slika

Prema izveštaju Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, u koji je uključeno 44.500 obo- lelih sa potvrđenom infekcijom, a na osnovu kli- ničke slike, bolest se klasifikuje kao⁶:

1. **Blaga** – bez pneumonije ili sa lakšim obli- kom pneumonije (81% obolelih)
2. **Teška** – u čijoj kliničkoj slici dominira- ju dispneja, hipoksija i zahvaćeno je više od 50% plućnog tkiva u toku 24 do 48 h (14% obolelih)
3. **Kritična** – kod koje je prisutna respirator- na insuficijencija, šok ili multiorganska dis- funkcija – MODS (5% obolelih).

Ukupna smrtnost u praćenoj populaciji iznosi 2,3%.

2.1. Kliničke manifestacije

Pneumonija je najčešća ozbiljna klinička mani- festacija bolesti i ona je praćena⁷:

1. Febrilnošću
2. Kašljem
3. Dispnejom
4. Bilateralnim infiltracijama.

Studija koja je obuhvatila 138 pacijenata sa CO- VID-19 pneumonijom u Vuhanu, pokazala je da se na početku bolesti najčešće javlja⁸:

1. Febrilnost – 99%
2. Zamor – 70%
3. Suvi kašalj – 59%
4. Anoreksija – 40%

5. Mialgije – 31%
6. Produkcija sputuma – 27%.

Manje uobičajeni zabeleženi simptomi su⁹:

1. Glavobolja
2. Bol u grlu
3. Rinoreja.

Kod nekih pacijenata su registrovani i gastro-intestinalni problemi, kao što su nauzeja i diareja.

2.2. Komplikacije kod bolesnika sa COVID-19

Kod određenog broja bolesnika sa umerenim simptomima na početku, dolazilo je do progresije bolesti tokom sedam dana. U jednoj studiji, u koju je bilo uključeno 138 pacijenata, a koji su bili hospitalizovani u Vuhanu zbog pneumonije izazvane SARS-CoV-2, dispneja se razvila posle medijane od 5 dana od početka javljanja simptoma⁸. U drugoj studiji, dispneja se javila nakon medijane od 8 dana⁹.

Kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti, ARDS je glavna komplikacija. U studiji od 138 pacijenata iz Vuhana, ARDS se razvio kod 20% pacijenata posle medijane od 8 dana⁸.

U drugoj studiji, koja je uključila 201 bolesnika sa COVID-19 iz Vuhana, 49% pacijenata je razvilo ARDS. To su bili pacijenti stariji od 65 godina, sa dijabetesom ili hipertenzijom¹⁰. Ostale komplikacije su aritmije, akutno srčano oštećenje ili šok⁸.

Od 21 pacijenta koji su primljeni u jedinicu intenzivnog lečenja u USA, 1/3 je razvila kardiomiopatiju¹¹.

3. Intenzivno lečenje COVID-19 bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom

Prevalencija *hipoksemične respiratorne insuficijencije* kod bolesnika sa COVID-19 je oko 19%². Prava incidencija još uvek nije poznata, ali prema dosadašnjim podacima ona iznosi oko 14%, dok će 5% bolesnika zahtevati lečenje u jedinicama intenzivnog lečenja, što najčešće podrazumeva primenu mehaničke ventilacije². Faktori rizika nisu do kraja definisani, ali se smatra da bolesnici stariji od 60 godina, muškog pola, sa komorbiditetima (dijabetes mellitus, maligniteti, imunodeficijencija i kardiovaskularne bolesti) imaju veći rizik za nastanak kritične bolesti².

Starije životno doba, visok SOFA skor na prijemu i koncentracija d-dimera > 1 µg/L na prijemu su povezani sa povećanim mortalitetom^{2,3}.

Međutim, posle iskustva sa bolesnicima u tokom epidemije u Italiji, izgleda da mogu da se definišu dva različita profila respiratorne insuficijencije¹²:

1. virusna pneumonija koja nije slična ARDS-u, sa dominantnom hipoksemijom i očuvanom komplijansom pluća
2. respiratorna insuficijencija koja odgovara definiciji ARDS-a, sa smanjenom komplijansom i edemom koji je skoncentrisan posebno u donjim lobusima pluća.

Iako nije dovoljno jasno definisano, izgleda da bolesnici, u skladu sa svojim osnovnim profilom respiratorne insuficijencije, treba da se podvrgnu različitoj strategiji mehaničke ventilacije¹².

Iako se koristi neinvazivna ventilacija u terapiji hipoksemije, povreda pluća, kao posledica stvaranja negativnog pritiska tokom podrške spontanom disanju, može da ima uticaja na nastanak oštećenja pluća, koje dovodi do snižene komplijanse sa karakteristikama ARDS-a¹². Zato se preporučuje da neinvazivnu ventilaciju koriste timovi koji imaju iskustva i dovoljno utreniranog osoblja za njenu primenu. Takođe, nije moguće dati jasne preporuke za korišćenje različitih modaliteta neinvazivne ventilacije (npr. kaciga u odnosu na maske za neinvazivnu ventilaciju)².

3.1. Preporuke za lečenje obolelih od COVID-19 sa respiratornom insuficijencijom pre započinjanja mehaničke ventilacije

Objavljeni rezultati studije koja je pratila 1009 bolesnika sa COVID-19 u Kini, pokazali su da 41% hospitalizovanih i preko 70% bolesnika sa teškom kliničkom slikom zahteva terapiju kiseonikom¹³. Ne postoje studije koje analiziraju rezultate različitih načina primene terapije kiseonikom. S druge strane, u populaciji kritično obolelih, pokazano je da liberalna primena kiseonične terapije utiče na loš ishod². Današnje preporuke ukazuju da ciljana saturacija kod bolesnika kod kojih se preporučuje kiseonična terapija ne treba da bude viša od 96%¹⁴.

Na osnovu ovoga, preporuke za primenu kiseonične terapije kod bolesnika sa COVID-19 su sledeće^{2,3,4}:

- Primena kiseonične terapije **treba da se razmotri** ukoliko je periferna saturacija hemoglobina kiseonikom (SPO_2) $< 92\%$ i treba **neodložno da se započne as njom** ukoliko je $\text{SPO}_2 < 90\%$.

Kod bolesnika sa COVID-19 na kiseoničnoj terapiji ciljana SpO_2 **ne treba da bude veća od 96%**. Ovo je **jaka preporuka**, nije neophodno da se bolesnici izlažu nepotrebnoj hiperoksiji ili preranim invazivnim merama lečenja kako bi se postigle više vrednosti.

- Za suplementarnu primenu kiseonika prvo treba da se koriste nazalne kanile, bez ovlaživanja vazduha, preko kojih se stavlja hirurška maska. Kod bilo koje tehnike, cilj je da se spreči stvaranje aerosola u prostoriji gde se nalazi bolesnik.
- Ukoliko se koriste bronhodilatatori, treba da se primenjuju dozne pumpice. Ne preporučuje se primena nebulizera.
- **Neinvazivna ventilacija treba da se koristi selektivno**, od strane medicinskog osoblja koje ima dobro iskustvo sa primenom ove terapije. Procena efekata se izvodi u kratkom vremenskom periodu (1–2 sata). **U našim uslovima** može da se preporuči selektivno, samo **ukoliko može da se izvede bezbedno**, kod timova koji imaju iskustva u neinvazivnoj ventilaciji, posebno dok se osoblje priprema za endotrahealnu intubaciju.
- Ukoliko je na raspolaganju, **može** da se razmotri primena nazalne kanile visokog protoka kiseonika (**High Flow Nasal Cannula**), uz veoma **brižljivo praćenje** bolesnika i **rano postavljanje indikacije za invazivnom mehaničkom ventilacijom**. Izgleda da ovakav tip kiseonične terapije ima više prednosti i manje neželjenih efekata od standardne neinvazivne terapije¹².

3.2. Preporuke za lečenje obolelih od COVID-19 na mehaničkoj ventilaciji

Indikacije za mehaničku ventilaciju se postavljaju u skladu sa kliničkom slikom bolesnika i stepenom respiratorne insuficijencije. Klinička klasifikacija respiratorne insuficijencije kod obolelih od COVID-19 se svrstava u nekoliko kategorija^{2,3}:

1. **Lakša klinička slika** – blagi simptomi bez znakova pneumonije na primenjenim dijagnostičkim postupcima
2. **Umereno teška klinička slika** – febrilno stanje i znaci respiratorne infekcije, znaci pneumonije vizualizovani standardnim raspoloživim dijagnostičkim postupcima (Rtg pluća ili CT grudnog koša)
3. **Teška klinička slika** – odrasli pacijenti koji ispunjavaju sledeće kriterijume: kojima je respiratorna frekvencija $\geq 30/\text{minuti}$, (SPO_2) $< 93\%$ u mirovanju, parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2) / inspiratorna koncentracija $\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (frakcija inspiratornog kiseonika). Bolesnici sa $\geq 50\%$ pogoršanja u nalazu na slici pluća u periodu od 48 h treba da se klasifikuju kao teški.
4. **Kritično oboleli** – bilo koji od sledećih kriterijuma: respiratorna insuficijencija koja zahteva mehaničku ventilaciju, šok, bilo koja druga organska disfunkcija.

Kritično oboleli se dalje klasifikuju u^{2,3,4}:

1. **Rana faza:** $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ i komplijansa $\geq 30 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$, bez insuficijencije drugih organa, pacijent ima velike šanse za oporavak
2. **Srednja faza:** $60 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$, komplijansa pluća $15\text{--}30 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$, umerena disfunkcija drugih organa, ne samo pluća
3. **Kasna faza:** $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, komplijansa pluća $< 15 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$, difuzna konsolidacija pluća, gde je mortalitet značajno povišen.

Na osnovu iskustava pri lečenju bolesnika sa COVID-19 respiratornom insuficijencijom u svetu i ranijih preporuka za primenu mehaničke ventilacije kod kritično obolelih, strategija lečenja ovih bolesnika se zasniva na sledećim postulati-
ma^{2,4,12}:

- Kod COVID-19 bolesnika razvija se teška **hipoksemična respiratorna insuficijencija**, koja ne reaguje na suplementarnu terapiju kiseonikom. Ukoliko bolesnik nastavlja da ima povećani disajni rad ili hipoksemiju koja se održava, treba da se planira **rano i elektivno započinjanje invazivne mehaničke ventilacije**.

- Endotrahealnu intubaciju izvodi iskusan lekar uz sve mere prevencije širenja infekcije prema preporukama za COVID-19 (pogledati dokument).
- Primenjuje se **protektivna ventilacija sa respiratornim volumenima od 4–8 ml/kg predviđene (idealne) telesne težine i niskim inspiratornim pritiscima (plato pritisak < 30 cmH₂O)**. Ovo je jaka preporuka koja se zasniva na kliničkim preporukama za mehaničku ventilaciju bolesnika sa ARDS-om, ali se primenjuje i kod svih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.
- **Inicijalni respiratorni volumen je 6 ml/kg** i adaptira se prema kliničkim efektima (sinhronizacija sa pacijentom, korekcija pH < 7,15).
- Dozvoljena je **permisivna hiperkapnija**.
- Ukoliko je potrebno, pacijent treba da bude u dubokoj sedaciji, i po potrebi mišićnoj relaksaciji, da bi se postigli zadati ciljevi mehaničke ventilacije.
- **Na Vojnomedicinskoj akademiji sedacija se započinje kontinuiranom infuzijom remifentanila**. Drugi izbor je primena kontinuirane infuzije morfina. Relaksacija bolesnika, ukoliko je potrebna za održavanje mehaničke ventilacije, obezbeđuje se bolusima ili infuzijom rokuronijuma.
- Preporučena je ventilacija u prone poziciji (na trbuhu), u trajanju od 12/16 h dnevno. *Uprkos dobrim efektima, ova mera se preporučuje samo ako postoji dovoljan broj medicinskog osoblja, uvežbanost i mogućnost tima da je izvede bezbedno. Zbog toga treba da se primenjuje u zavisnosti od lokalnih mogućnosti ili individualizovano.* Postavljanje bolesnika u prone poziciju može da se posmatra kao manevar koji se primenjuje u najtežim situacijama. Smatra se da kod bolesnika sa COVID-19 više dovodi do distribucije protoka krvi nego do otvaranja kolabiranih regiona pluća. Tako da se dovodi u pitanje dugoročna korist ovog manevra kod bolesnika sa očuvanom komplijansom pluća, pri čemu dolazi do iscrpljivanja osoblja koje brine o bolesniku¹².
- Primenjuje se **restriktivna nadoknada tečnosti**, ukoliko se tečnost ne nadoknađuje zbog korekcije hipoperfuzije tkiva.
- Kod bolesnika sa srednje teškim ili teškim ARDS-om i smanjenom komplijansom treba da se razmotri primena **viših vrednosti PEEP-a**. PEEP treba da se titrira prema kliničkim efektima. Iako ne postoje jaki dokazi, preporučuje se održavanje razlike inspiratornog i pritiska na kraju ekspirijuma (*driving pressure*) na vrednostima manjim od 15 mmHg.
- Moguća je i primena rekrutment manevra kod odabranih bolesnika, ukoliko postoji pozitivan odgovor (*responders*). Njihova primena je uslovna i bez jake preporuke. Ukoliko se primenjuju, preporučuje se primena kontinuiranog pritiska. Ne preporučuje se stepeničasti rekrutment manevar.
- Kod pacijenata sa srednje teškim i teškim ARDS-om **nije indikovana rutinska kontinuirana primena neuromišićnih relaksanata**. Primenjuje se jedino kada bolesnik nije dobro sinhronizovan sa ventilatorom, kod refrakterne hipoksemije i hiperkapnije, ili kada ne može da se održi zadati mod mehaničke ventilacije.
- **Treba izbegavati dekonektiranje bolesnika** od mehaničkog ventilator.
- Preporučuje se primena **zatvorenih sistema za aspiraciju** tubusa i disajnih puteva bolesnika.

4. Prevencija komplikacija kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

Preporuke za prevenciju komplikacija COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji sumirane su u tabeli 1⁴. Uglavnom prate preporuke i prethodno poznate postulate dobre kliničke prakse za lečenje svih kritično obolelih.

Tabela 1: Ciljevi i terapijske mere za prevenciju komplikacija kod bolesnika sa COVID-19 na mehaničkoj ventilaciji

Cilj	Terapijska mera
Skraćivanje dužine mehaničke ventilacije	<ul style="list-style-type: none"> Dnevna procena mogućnosti odvajanja od mehaničke ventilacije Minimiziranje kontinuirane ili duboke sedacije
Prevencija VAP (<i>ventilator induced pneumonia</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Oralna intubacija Polusedeći položaj ukoliko je moguće (45^0) Zatvoreni sistemi za aspiraciju tubusa i disajnog puta Koristiti nov sistem creva za mehanički ventilator za svakog bolesnika. Nije potrebna rutinska izmena, menjaju se samo u slučaju oštećenja. Zameniti filtere za ovlaživanje ukoliko ne funkcionišu ili svakih 5–7 dana.
Prevencija duboke venske tromboze	<ul style="list-style-type: none"> Farmakološka prevencija niskomolekularnim heparinom ili heparinom. Kod prisustva kontraindikacija, primeniti kompresivne čarape.
Prevencija infekcije centralnih venskih linija i plasiranih venskih puteva i urinarnih katetera	
Prevencija nastanka dekubitusa	
Prevencija stres ulkusa	<ul style="list-style-type: none"> Rana enteralna ishrana (unutar 24–48 sati od prijema) Primena H_2 antihistaminika ili inhibitora protonske pumpe
Prevencija neuromišićne slabosti	<ul style="list-style-type: none"> Fizikalna terapija prema mogućnostima i u skladu sa kontrolom i prevencijom širenja infekcije

5. Lečenje septičnog šoka kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

Prevalencija šoka kod odraslih bolesnika sa COVID-19 je veoma promenljiva (1–35%), u zavisnosti od populacije². Preporuke za lečenje septičnog šoka se ne razlikuju previše u odnosu na njegovo lečenje kod bolesnika sa drugačijom etiologijom bolesti. Najvažnije preporuke su sumirane u sledećem²:

- Dijagnoza septičnog šoka se zasniva na aktuelnoj definiciji: postojanje dokazane infekcije ili sumnje na infekciju, sa hipotenzijom ispod 65mmHg, primena vazopresora i vrednosti laktata ≥ 2 mmol/L, koja nije uzrokovana hipovolemijom.

- Mogu da se primene ***bolusi kristaloida 250–500 ml u trajanju od 15–30 minuta***, da bi se identifikovali pacijenti koji reaguju na volumen (*volume responders*).
- Za identifikaciju bolesnika koji reaguju na volumen može da se koristi test sa pasivnim podizanjem nogu (*passive leg raising*).
- Posebna pažnja se obraća na ***izbegavanje hipovolemije*** (hipoksemija i respiratorna insuficijencija).
- Preporučene tečnosti su ***Hartmanov rastvor*** i eventualno (ukoliko je indikovano) 0,9% rastvor NaCl.
- Nije preporučena primena koloidnih rastvora!!!***
- Takođe, nije preporučena rutinska upotreba rastvora albumina!!!***

- Ukoliko je potrebno, preporučuje se primena vazopresora, kao kod svakog septičnog šoka. Prvi izbor za ove bolesnike je **noradrenalin**. Mogu da se koriste i **adrenalin** i **vazopresin**. Zbog neželjenih efekata, **dopamin se ne preporučuje** kao vazopresorna ili inotropna terapija.
- Doza vazopresornih lekova se titrira do dostizanja vrednosti srednjeg arterijskog pritiska od 60–65 mmHg.
- Ukoliko postoji stanje niskog minutnog volumena (*low cardiac output*), primenjuju se inotropni lekovi. Prvi izbor je dobutamin.
- Preporučuje se primena hemodinamskog monitoringa, u zavisnosti od mogućnosti i raspoloživosti monitora.

6. Adjuvantna terapija kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

Ne postoji dovoljno iskustava za primenu bilo kakvih adjuvantnih lekova kod bolesnika sa COVID-19 respiratornom insuficijencijom. Često se postavljaju pitanja u vezi primene terapije kortikosteroidima. Na osnovu sistematskog pregleda opservacionih studija kod bolesnika sa SARS-om, primena kortikosteroida je ukazala na nedostatak pozitivnih, a čak i na pojavu mogućih štetnih efekata ove terapije^{4,15}. U nedostatku dokaza o pozitivnim efektima, a mogućoj šteti koje ovi lekovi mogu da izazovu, kod bolesnika sa COVID-19^{2,4}:

- **ne poreporučuje se rutinska primena intravenskih kortikosteroida**
- kortikosteroidna terapija treba da se koristi veoma selektivno, u terapiji COPD ili astme, kao i kod rezistentnog septičnog šoka (prema preporukama).

7. Šta treba da se razmotri u lokalnom protokolu

Neke od preporuka se ne odnose neposredno na postupke uspostavljanja mehaničke ventilacije, ali su povezane sa lečenjem bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja. Takođe, važno je da se prilagode mogućnostima i raspoloživim resursima u bolnicama. Posebno su značajne one koje se odnose na dijagnostičke postupke i one za uspostavljanje disajnog puta^{2,3,4}:

1. Kod otežane intubacije, ograničiti broj pokušaja (maksimum tri pokušaja), posle čega se plasira LMA i nastavlja se ventilacija niskim inspiratornim pritiscima (usvojeno u protokolu Vojnomedicinske akademije).
2. Ne preporučuje se auskultacija bolesnika i rutinsko korišćenje stetoskopa. U slučaju pogoršanja, indikovati RTG snimak pluća (ili ultrazvuk pluća ukoliko je moguće).
3. Bronhoskopije se svrstavaju u procedure koje stvaraju veliku količinu aerosola, zbog čega treba da se ograniči njihova upotreba. Bronhoalveolarna lavaža treba da bude ograničena i primenjena samo prema posebnim indikacijama, zbog veoma visokog rizika od stvaranja aerosola.
4. Trahealni aspirat ima manji rizik za stvaranje aerosola i nekada može da se dobije bez dekonektiranja bolesnika od aparata za mehaničku ventilaciju.

8. Inicijalno zbrinjavanje bolesnika sa COVID-19 koji zahtevaju primenu mehaničke ventilacije

Inicijalno lečenje, intubacija i započinjanje mehaničke ventilacije, kod bolesnika sa COVID-19 i respiratornom insuficijencijom treba da bude veoma dobro organizovano, efikasno, sa ciljem da se ne ugroze ni bolesnici sa teškom kliničkom slikom, prilikom izvođenja procedura, ali ni osoblje koje je izloženo mogućnostima zaraze. U prilogu je dostavljen dijagram inicijalnog zbrinjavanja bolesnika kod kojih se započinje mehanička ventilacija (Dijagram 1).

9. Zaključak

Sve navedene preporuke su podložne promenama, u zavisnosti od daljih saznanja vezanih za COVID-19. Timovima se preporučuje detaljno planiranje strategije lečenja, primena adekvatne trijaže bolesnika i primena dokazanih, osnovnih mera lečenja bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja.

Važno je da se naglasi da, pored svih mera, **danas prioritet ima primena sredstava lične zaštite najvišeg nivoa za sve medicinske radnike koji rade u jedinicama intenzivnog lečenja** (pogledati dokument o ličnoj zaštitnoj opremi), jer je zaštita resursa i ljudi jedna od najvažnijih strategija u borbi sa epidemijom.

Dijagram 1: Inicijalno zbrinjavanje obolelih od COVID-19 sa respiratornom insuficijencijom u JIL-u

Laboratorijske analize na prijemu:

1. KKS
2. Elektroliti, markeri jetrine i bubrežne funkcije, CRP
3. D dimer i koagulacioni profil
4. Gasne analize (svakih 2 sata ukoliko je bolesnik nestabilan, kasnije prema potrebi)
5. Presepsin i hs-Troponin (odmah na prijemu, zatim svakih 3 dana ili prema kliničkoj slici)
6. Prokalcitonin (odmah na prijemu, zatim svakih 3 dana ili prema kliničkoj slici)

Dodatna dijagnostikaRTG snimak pluća ili UZ plućaPo potrebi Focus ehokardiografijaTrahealni aspirat kroz zatvoreni sistem, po mogućnosti**Po prijemu rezultata odmah izračunati SOFA skor****Po zbrinjavanju bolesnika, maksimalno smanjiti broj zaposlenog osoblja u kontaktu**

Protokol se zasniva na: *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020, WHO i Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).*

Legenda: JIL – jedinice intenzivnog lečenja; EWS – *early warning score*; SPO₂ – saturacija arterijske krvi kiseonikom; HFNC – *high flow oxygen canula*; NIV – neinvazivna ventilacija; EKG – elektrokardiogram; TA – arterijski pritisak; CVK – centralni venski kateter; NG – nazogastrična sonda; TV – respiratorni volumen; PEEP – pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma; FiO₂ – inspiratorna koncentracija kiseonika; KKS – kompletna krvna slika; hs-Troponin – *high sensitivity Troponin*; RTG – rentgen-ski snimak pluća; UZ – ultrazvuk; SOFA – *sequential organ failure assessment (SOFA) score*.

Literatura

1. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020; 46:579–582.
2. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This article has undergone peer-review and has been accepted for co-publication in the Journals Intensive Care Medicine (ICM) and Critical Care Medicine (CCM). This is not yet the definitive version of the manuscript, as it will undergo copyediting and typesetting.
3. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coro-

navirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth*. 2020, published online.

4. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020.
5. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *NEJM* 2020. doi: 10.1056/NEJMs2005114. [Epub ahead of print]
6. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province; *Chin Med J (Engl)*. 2020.
7. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2: National Science Review. 2020.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie

X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China; *Lancet*. 2020; 395(10223):497. Epub 2020 Jan 24.

9. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020.

10. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

11. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.

12. Redacted from notes from Prof. L. Gattinoni, Milan – Italy. Preliminary observations on the ventilator management of the ICU COVID-19 patients. Experience from Lombardy, March 2020.

13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for C (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2002032

14. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391:1693–1705.

15. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.